

Современная терапия эндометриоза. Опыт применения визанны

Д.м.н., проф. Л.С. СОТНИКОВА*, д.м.н., в.н.с. Е.Н. УДУТ, д.м.н., ст.н.с. Р.Ф. НАСЫРОВА,
к.м.н. О.С. ТОНКИХ

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»; ФГБУ «НИИ фармакологии СО РАМН»; ФБГУ «НИИ психического здоровья СО РАМН»; ООО ЛДС «Международный институт биологических систем», Томск

Диеногест (визанна) является высокоэффективным препаратом в лечении аденомиоза, что подтверждено данными магнитно-резонансной томографии в динамике в течение 6 мес, и способствует улучшению качества жизни пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, визанна, МРТ, качество жизни.

В настоящее время пролиферативная патология занимает ведущие позиции в структуре гинекологической заболеваемости и нарушении фертильности у женщин репродуктивного возраста. При этом эндометриоз является не только особо значимой проблемой в медицинском, социальном и индивидуально-психологическом плане, а становится болезнью века в связи с ростом заболеваемости и тенденцией к прогрессированию и рецидивирующему течению [1, 3, 5, 8]. Поэтому актуальной проблемой является поиск эффективных методов фармакотерапии различных форм эндометриоза.

Важно отметить, что в современных условиях женский организм подвергается постоянному стрессу с вытекающими отсюда последствиями [2, 4, 7]. Развитию эндометриоза и его прогрессирующему течению способствует недостаточность приспособительных реакций, возникшая в результате нейроэндокринных расстройств, перенесенных экстрагенитальных и гинекологических заболеваний [9]. Общеизвестно, что нервная, иммунная и эндокринная системы являются составными частями общей системы адаптации. В настоящее время актуальным является поиск и расширение арсенала лекарственных средств, повышающих эффективность терапии эндометриоза у женщин с психоэмоциональными расстройствами, патогенетическими проявлениями которых служат психонейроиммуногуморальные нарушения [6, 7, 10].

Для лечения эндометриоза в последний год в России активно применяется микронизированный диеногест (визанна, «Байер Шеринг Фарма АГ», Германия). На современном этапе остается дискуссионным вопрос о наиболее информативном методе неинвазивной диагностики эндометриоза с оценкой степени его распространения и оптимального контроля проводимой терапии. Единственным из перспективных современных направлений в решении данной проблемы является применение магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель настоящей работы — оценка клинической эффективности терапии эндометриоза микронизированным диеногестом препаратом Визанна.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины», совместного проекта СибГМУ, НИИ фармакологии РАМН, НИИ психического здоровья РАМН (рук. — проф. Л.С. Сотникова). Клиническое исследование (фаза IV) являлось плацебо-контролируемым, проспективным (параллельные группы), рандомизированным (метод «случай—контроль») и моноцентровым.

В программу исследования вошли 40 пациенток репродуктивного возраста (от 24 до 43 лет, средний возраст $34,2 \pm 2,2$ года), которые были госпитализированы в гинекологический стационар для выполнения лечебно-диагностической и оперативной лапароскопии и гистероскопии. Диагноз эндометриоза был поставлен в результате осмотра брюшины и органов малого таза на наличие эндометриоидных очагов в ходе эндоскопического исследования с последующим гистологическим подтверждением. Лапароскопию и гистероскопию выполняли по стандартной методике с использованием аппаратуры фирмы «Karl Storz» (Германия). В послеоперационном периоде 23 пациенткам (основная группа) с внутренним генитальным эндометриозом (аденомиозом) был назначен препарат Визанна в дозе 2 мг диеногеста ежедневно и непрерывно в течение 6 мес. Группа сравнения (плацебо) была сформирована из 17 пациенток с верифицированным генитальным эндометриозом, однако не получавших консервативного лечения. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

*e-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

Всем пациенткам в начале клинического исследования было проведено МРТ-исследование органов малого таза на 22–26-й день менструального цикла на аппарате Сименс Магнетом, фирмы «Сименс», 1 Тл. Для исследования органов малого таза использовались циркулярно-поляризованные поверхностные катушки Body Array Coil. При этом получены T1-, T2-взвешенные изображения (ВИ). T2-ВИ с помощью импульсной последовательности Turbo SpinEcho с TR/TE=5000–7600/96–136 мс в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях. Толщина среза варьировала от 0,3 до 0,6 см, поле зрения — от 32 до 42 см. Для выявления геморрагического компонента применяли импульсную последовательность FLASH (Fast Low Angle SingleShot) с TR/TE=100–250/4,6 мсек и углом отклонения 70–90° с получением T1-ВИ. Геометрия проекций была аналогична использованной для импульсной последовательности Turbo SpinEcho. Для проведения дифференциальной диагностики жирового и геморрагического компонентов T1-ВИ выполнялось с подавлением сигнала от жира. Для улучшения качества получаемых изображений в протокол МРТ добавлены программы с синхронизацией дыхательного цикла T2 TSE. Контрольные МРТ-исследования были выполнены после 3 и 6 мес терапии диеногестом.

Выявление и классификация психических расстройств у обследуемых женщин проводились на основании клинико-диагностических критериев, изложенных в международной классификации болезней, руководствах, глоссариях психопатологических синдромов и состояний. Психическое состояние больных определялось по диагностическим критериям МКБ-10 [2]. В исследовании использовались также клинико-психопатологический метод и психологические методические инструменты: шкала «Роза качества жизни» (И.А. Гундаров, 1995), шкала социальной адаптации (Т. Holmes, R. Rahe; 1967).

У всех пациенток проводилось изучение модулирующего влияния вегетативной и центральной нервной систем, гуморальных и рефлекторных воздействий на ритм сердца (в состоянии покоя и при выполнении экспериментально-клинических проб) на основании спектрального и временного анализа variability сердечного ритма на аппарате ВНС-Микро (Нейрософт, Иваново) с помощью компьютерной программы Поли-Спектр-Ритм, удовлетворяющей Международным стандартам, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-американского общества по электрофизиологии (1996). Спектральный анализ проводился по методу быстрого преобразования Фурье.

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе первичного МРТ-исследования у всех обследованных женщин были выявлены классические симптомы визуальной картины внутреннего эндометриоза (аденомиоза). У 8 (20%) пациенток была зарегистрирована I степень внутреннего эндометриоза. Ее характеризовало неравномерное утолщение переходной зоны, представляющей собой внутренний слой миометрия, более чем на 1,1 см, а также появление трубчатых структур размером до 0,2 см, тянущихся к миометрию (симметрично или асимметрично расположенные). Контуры базального слоя эндометрия были неровные, с эффектом «зазубренности» рельефа переходных зон в местах наличия патологических изменений (рис. 1). В целом отмечалось появление в области базального слоя эндометрия и в области переходной зоны мелких (0,1–0,2 см), гетерогенных и кистозных включений (полостей) гиперинтенсивных по T2- и T1-ВИ, расположенных одиночно и группами. В миометрии выявлялись мелкие, неравномерно расположенные очаги или зоны неоднородной структуры, прилежащие к переходной зоне, без четких контуров, аналогичные эндометриоидной ткани.

У 26 (65%) обследованных пациенток было выявлено увеличение суммарных размеров матки за счет передне-заднего размера и асимметричное утолщение контралатеральной стенки матки более чем на 0,5 см. Также наблюдалось утолщение переходной зоны (вероятно, за счет пенетрации базального слоя эндометрия на половину и более толщины стенки матки). Вышеописанные изменения сочетались с усилением степени неоднородности структуры переходной зоны и увеличением количества и размеров

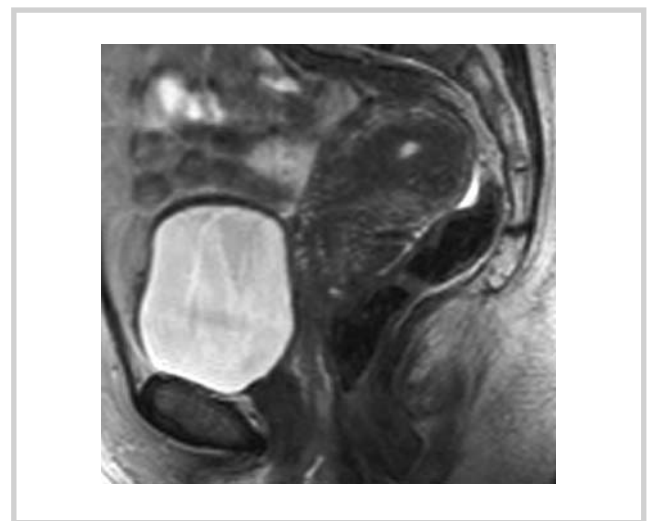


Рис. 1. Первичное МРТ-исследование.

Сагиттальная проекция T2-ВИ: по задней стенке определяется неравномерное расширение переходной зоны матки, определяется гипointенсивный по T2 узел с неровными контурами.

гетерогенных и кистозных включений, а также с увеличением количества и протяженности патологических зон, очагов и кистозных полостей миометрия в области переходной зоны с неоднородным магнитно-резонансным сигналом (МР), по характеристикам аналогичным ткани базального слоя эндометрия. Отмечалось нарастание количества и размеров гетерогенных образований миометрия в зоне измененного МР-сигнала с формированием кистозных полостей более 0,3 см, иногда с геморрагическим содержимым на всех уровнях биодegradации гемоглобина в сочетании со снижением дифференциации маточной стенки.

У 6 (15%) пациенток выявлена III степень распространенности эндометриоза. Распространение процесса характеризовалось у них присоединением к вышеописанным изменениям увеличения размеров матки с пенетрацией эндометрия практически на всю толщу миометрия с наличием патологических гетерогенных зон и очагов миометрия различного размера и формы. В зоне гетеротопий миометрия отмечалось усиление неоднородности структуры стенок матки с наличием очагов с участками неоднородного МР-сигнала и формированием множественных мелких кистозных включений от 0,2 см и полостей различного диаметра с наличием геморрагического компонента или признаками обызвествления сгустков крови.

Все обследованные нами женщины с эндометриозом имели сопутствующие психопатологические проявления: доминировала группа ($n=28$) с пограничными психическими нарушениями, затем следовала группа ($n=12$) с донозологическими проявлениями, в которой преобладали психодезадаптационные нарушения. При детальном анализе структуры пограничной психической патологии при эндометриозе было выявлено, что нозологии регистра «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» (кластер F4 МКБ-10) преобладали у 65% пациенток, нарушения аффективного спектра (кластер F3 МКБ-10) были также достаточно представлены у изучаемой категории больных (30% случаев), относительно незначительную долю (5%) занимали психопатологические нарушения «Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами» (кластер F5 МКБ-10) и «Расстройства зрелой личности и поведения у взрослых» (кластер F6 МКБ-10). Пациентки с эндометриозом имели достаточно низкие показатели качества жизни, ассоциированные ($r=-0,352$; $p=0,0002$) с выраженностью психопатологических нарушений в актуальном состоянии. При этом в наибольшей степени уязвимыми являлись физическая, психическая и социальная составляющие качества жизни. Степень выраженности психических расстройств четко коррелировала с продолжительностью заболевания ($r=-0,722$; $p=0,0001$) и характером его течения ($r=-0,578$;

$p=0,003$). В связи с этим оценка критериев психического здоровья и качества жизни является значимым индикатором эффективности проводимого лечения и мониторинга течения болезни.

При первом контрольном исследовании через 3 мес от начала приема препарата Визанна у всех обследованных женщин было отмечено резкое улучшение



Рис. 2. Первое контрольное исследование (через 3 мес приема визанни).

Контуры переходной зоны стали четкими, толщина ее резко уменьшилась, участков структурной перестройки (зон неоднородности МР-сигнала) не определяется.



Рис. 3. Второе контрольное исследование (через 6 мес приема визанни).

Стенки матки имеют обычный МР-сигнал, архитектура их соответствует норме.

Таблица 1. Спектральные показатели variability ритма сердца у пациенток на фоне терапии визанной ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Основная группа		
	Группа плацебо	визит 1 (3 мес терапии)	визит 2 (6 мес терапии)
Общая мощность спектра (TP), мс ² /Гц	1597,28±195,34 $p_1 > 0,05$	2652,91±280,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	3284,78±301,65 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Мощность волн очень медленного периода (VLF-компонент), мс ² /Гц	592,14±78,36 $p_1 < 0,05$	472,35±81,14 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	368,76±72,32 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Мощность волн медленного периода (LF-компонент), мс ² /Гц	587,54±102,82 $p_1 < 0,05$	986,92±123,87 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	1223,67±132,86 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Мощность волн быстрого периода (HF-компонент), мс ² /Гц	396,78±81,39 $p_1 < 0,01$	1208,43±136,32 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	1728,53±152,76 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
Показатель баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (LF/HF)	1,45±0,21 $p_1 < 0,05$	0,82±0,18 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,71±0,12 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: p_1 — достоверность различий показателей по сравнению с нормальными показателями здоровых женщин (контроль); p_2 — по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток группы плацебо; p_3 — достоверность различий показателей по сравнению с данными 1-го визита через 3 мес терапии визанной.

Таблица 2. Показатели вегетативных (кардиоваскулярных) тестов у пациенток на фоне терапии визанной ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Основная группа		
	Группа плацебо	визит 1 (3 мес терапии)	визит 2 (6 мес терапии)
Коэффициент пробы с глубоким дыханием (К дых.)	1,20±0,14 $p_1 > 0,05$	1,42±0,21 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	1,45±0,18 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Коэффициент 30:50 в активной ортостатической пробе (К 30:50)	1,12±0,11 $p_1 > 0,05$	1,32±0,14 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	1,35±0,18 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Коэффициент пробы Вальсавы (К Вальс.)	1,23±0,15 $p_1 < 0,05$	1,65±0,21 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	1,72±0,23 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
Изменение систолического артериального давления при активной ортостатической пробе	16,43±3,01 $p_1 < 0,05$	11,45±2,34 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	9,65±1,65 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
Изменение диастолического артериального давления при пробе с изометрической нагрузкой	12,46±2,34 $p_1 < 0,01$	14,93±2,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	16,07±2,41 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$

ние структуры и строения стенок матки (рис. 2). Участки структурной перестройки переходных зон стали локальными, более четкими, без гиперинтенсивных по Т1 включений. Толщина переходной зоны стала соответствовать нормальным значениям, появился четкий контур промежуточного слоя, стенки матки имели одинаковую толщину, без деформации внутреннего контура ее полости. Необходимо

отметить, что толщина эндометрия составляла 2 мм на 22—26-й день менструального цикла.

При втором контрольном обследовании через 6 мес от начала приема препарата Визанна все перечисленные выше положительные изменения визуальной картины сохранялись с еще более четкой дифференциацией слоев матки (рис. 3). Столь успешное лечение диеногестом связано с сочетани-

Таблица 3. Субъективная оценка качества жизни по шкале «Роза качества жизни» (И.А. Гундаров, 1995) на фоне терапии визанной ($\bar{X} \pm t$)

Критерий	Основная группа		
	Группа плацебо	визит 1 (3 мес терапии)	визит 2 (6 мес терапии)
Положение в обществе	2,47±0,41 $p_1 > 0,05$	2,41±0,50 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,40±0,41 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Работа	2,30±0,55 $p_1 > 0,05$	2,50±0,51 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,59±0,37 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Душевный покой	2,43±0,50 $p_1 > 0,05$	2,95±0,57 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	3,04±0,48 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Семья	2,65±0,47 $p_1 > 0,05$	2,72±0,45 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,86±0,35 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Дети	2,30±0,42 $p_1 > 0,05$	2,50±0,44 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,59±0,39 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Здоровье	2,04±0,41 $p_1 > 0,05$	2,59±0,50 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	2,77±0,52 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Условия в районе проживания	2,65±0,43 $p_1 > 0,05$	2,68±0,46 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,72±0,41 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Жилищные условия	2,39±0,48 $p_1 > 0,05$	2,50±0,51 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,54±0,50 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Питание	3,04±0,51 $p_1 > 0,05$	3,04±0,57 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,04±0,48 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Сексуальная жизнь	2,89±0,42 $p_1 > 0,05$	3,13±0,46 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	3,18±0,50 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Духовные потребности	2,73±0,43 $p_1 > 0,05$	2,81±0,58 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,86±0,35 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Общение с друзьями	3,17±0,46 $p_1 > 0,05$	3,31±0,48 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,45±0,50 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Развлечения	2,91±0,41 $p_1 > 0,05$	3,00±0,43 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,04±0,37 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Отдых	2,65±0,54 $p_1 > 0,05$	2,90±0,61 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	2,95±0,21 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Материальное положение	2,47±0,43 $p_1 > 0,05$	2,68±0,45 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,63±0,48 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

ем антипролиферативного, антиангиогенного, противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов [11, 12]. При этом антипролиферативные эффекты диеногеста оказались взаимосвязанными с его противовоспалительным влиянием благодаря общности отдельных патогенетических механизмов. Принимая во внимание тот факт, что процессы неангиогенеза являются важнейшим патогенетическим звеном развития аденомиоза/эндометриоза [13], особую важность приобретают данные об антиангиогенном влиянии прогестагена диеногеста [14]. Именно уникальное фармакологическое действие диеногеста вносит значительный вклад в эффективное лечение аденомиоза/эндометриоза.

При анализе динамики показателей выраженности психопатологической симптоматики с применением психометрической оценки степени выраженности психических расстройств с помощью диагностических шкал отмечена практически полная редукция астенических и тревожно-депрессивных расстройств в группе больных, получавших визанну, с высоким уровнем значимости ($p < 0,001$) по всем исследуемым параметрам по сравнению с группой плацебо.

Изучение спектральных показателей вариабельности ритма сердца выявило достоверное увеличение общей мощности спектра, мощности волн медленного и быстрого периодов, нормализацию баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы по сравнению с результатами исследования как через 3 мес, так и через 6 мес терапии диеногестом (табл. 1).

Результаты изучения батареи тестов Ивинга после лечения визанной приблизились к референтным

значениям в отличие от группы плацебо ($p = 0,013$). Полученные данные демонстрируют нормальное вегетативное обеспечение деятельности (норма по D. Ewing) после курса приема препарата диеногеста (табл. 2).

Таким образом, препарат Визанна за 6 мес терапии оказал положительное влияние на астеническую и тревожно-депрессивную симптоматику, функциональное состояние вегетативной нервной системы и адаптационные резервы организма пациенток с эндометриозом, что позволило значимо ($p < 0,05$) улучшить их качество жизни (табл. 3). Данный механизм действия обусловлен доказанным подавляющим действием диеногеста на эндометриоидные гетеротопии, а позитивное влияние на психоэмоциональный статус обусловило предельно высокую (100%) комплаентность и безопасность препарата (всего 3 случая наличия мажущих кровяных выделений на фоне лечения).

Терапия эндометриоза диеногестом, по результатам настоящего исследования, является действительно эффективной с достоверным визуальным подтверждением современным методом лучевой диагностики — МРТ. Ранее в ходе многочисленных доказательных исследований было показано, что диеногест (2 мг) является высокоэффективным средством для лечения изнурительных болевых симптомов эндометриоза, нарушающих общее благополучие женщин, и при этом характеризуется более благоприятным профилем безопасности и переносимости по сравнению с другими медикаментозными методами, что позволяет проводить лечение в течение длительного времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М: Медицина 2006; 416.
2. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007. — 708 с.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М: МИА 2008; 176.
4. Менделевич Д.М., Менделевич В.Д. Гинекологическая психиатрия (современные аспекты проблемы). Неврол вестн 1993; 25:1—2: 104—108.
5. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. J Reprod Med 2006; 51: 3: 164—168.
6. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis. Obstet Gynecol Int 2012; 78: 12: 956—960.
7. Noorbala A.A., Ramezanzadeh F., Abedinia N., Naghizadeh M.M. Psychiatric disorders among infertile and fertile women. Soc Psychiat Psych Epidemiol 2009; 44: 7: 587—591.
8. Poleshuck E.L., Bair M.J., Kroenke K., Watts A., Tu X., Giles D.E. Pain and depression in gynecology patients. Psychosomatics 2009; 50: 3: 270—276.
9. Malmstrom M., Bixo M., Bjorn I. Astrjm M., Poromaa I.S. Patients with psychiatric disorders in gynecologic practice - a three year follow-up. J Psychosom Obstet Gynaecol 2006; 27: 1: 17—22.
10. Senapati S., Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility. Clin Obstet Gynecol 2011; 54: 4: 720—726.
11. Shimizu Y., Takeuchi T., Mita S. et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. Mol Hum Reprod 2009; 15: 693—701.
12. Horie S., Harada T., Mitsunari M. et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. Fertil Steril 2005; 83: 1530—1535.
13. Laschke M.W., Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. Hum Reprod Update 2011; 17: 5: 628—636.
14. Katayama H., Katayama T., Uematsu K. et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. Hum Reprod 2010; 25: 11: 2851—2858.